

BEST AVAILABLE COPY

Offenlegungsschrift

DE 196 45 361 A 1

(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

(12)

(10)

(21)

(22)

(43)

Aktenzeichen:

196 45 361.5

Anmeldetag:

28. 10. 96

Offenlegungstag:

30. 4. 98

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 C 69/738

C 07 C 69/716

C 07 C 59/215

C 07 F 7/18

C 07 D 417/06

C 07 C 49/203

C 07 D 309/06

C 07 D 319/06

// C07M 9:00,C07D

493/04

(71) Anmelder:

Novartis AG, Basel, CH

(74) Vertreter:

Spott Weinmiller & Partner, 80336 München

(61) Zusatz zu: 196 36 343.8

(72) Erfinder:

Schinzer, Dieter, 38108 Braunschweig, DE; Limberg, Anja, 38102 Braunschweig, DE; Böhm, Olivar M., 38118 Braunschweig, DE; Bauer, Armin, 38106 Braunschweig, DE; Cordes, Martin, 38106 Braunschweig, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Zwischenprodukte innerhalb der Totalsynthese von Epothilon A und B, Teil II

(55) Es werden Zwischenprodukte innerhalb der Totalsynthese von Epothilon A und B beschrieben.

Epothilon A und B sind Naturstoffe, die durch Mikroorganismen hergestellt werden können und die Taxol ähnliche Eigenschaften besitzen und somit besonderes Interesse in der Arzneimittelchemie besitzen.

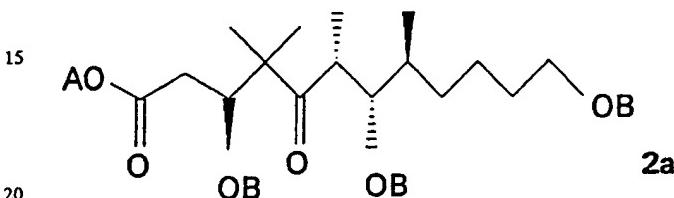
Beschreibung

Die Erfindung betrifft Zwischenprodukte innerhalb der Totalsynthese von Epothilon A und B.

5 Epothilon A und B sind Naturstoffe, die durch Mikroorganismen hergestellt werden können und die Taxol ähnliche Eigenschaften besitzen und somit besonderes Interesse in der Arzneimittelchemie besitzen. Diese Epothilone A und B werden innerhalb des Standes der Technik in DE 41 38 042 C2 und in European Chemistry Chronicle, Vol. 1/No. 1 S. 7–10 beschrieben.

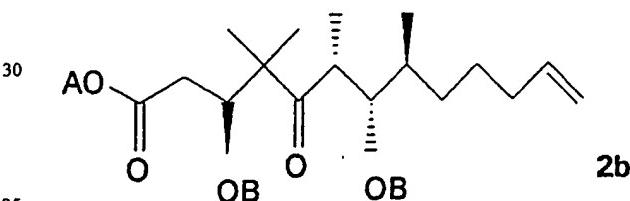
Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, Zwischenprodukte für die Totalsynthese von Epothilon A und B bereitzustellen, die es erlauben, die Naturstoffe einfach herzustellen und ebenso die Strukturen in der üblichen Art und Weise zu 10 variieren, um Verbindungen mit stärkeren bzw. nebenwirkungsärmeren Eigenschaften herstellen zu können.

Die Erfindung beinhaltet Verbindungen der allgemeinen Formel 2a



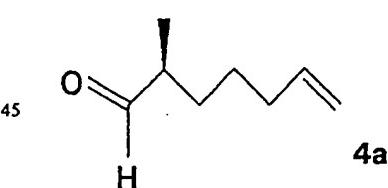
worin A = Wasserstoff oder eine niedrige Alkylgruppe (Methyl, Ethyl, Propyl, Iso-Propyl, Butyl-, iso- und ter. Butyl)) und B = Wasserstoff, Benzyl-, Tetrahydropyranly- oder eine Silylschutzgruppe (beispielsweise Trimethyl-, tert.-Butyldimethyl-, Diphenyl-tert.-butyl-silyl) bedeutet.

25 Weiter beinhaltet die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel 2b

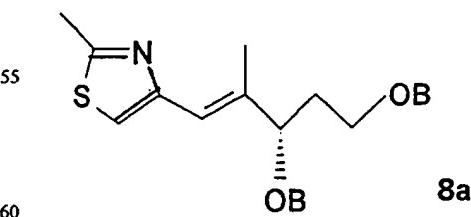


worin A = Wasserstoff oder eine niedrige Alkylgruppe (C₁-C₄) und B = Wasserstoff, Benzyl-, Tetrahydropyranly- oder eine Silylschutzgruppe bedeutet. Die Bedeutung von B im Molekül kann unterschiedlich sein kann.

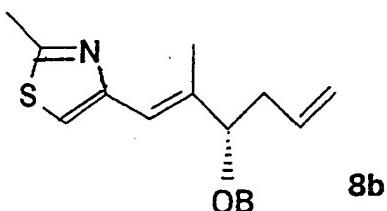
40 Weiter beinhaltet die Erfindung 2-Methyl-6-heptenal 4a



50 und Verbindungen der allgemeinen Formel 8a



worin B = Wasserstoff, Benzyl-, Tetrahydropyranly- oder eine Silylschutzgruppe bedeutet und die Bedeutung von B im Molekül ebenfalls unterschiedlich sein können und Verbindungen der allgemeinen Formel 8b

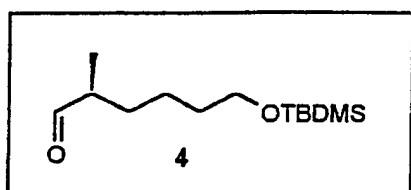


5

worin B = Wasserstoff, Benzyl-, Tetrahydropyranyl- oder eine Silylschutzgruppe bedeutet und die Bedeutung von B im Molekùl unterschiedlich sein kann weiter werden die Stereoisomere der Verbindungen umfaßt.

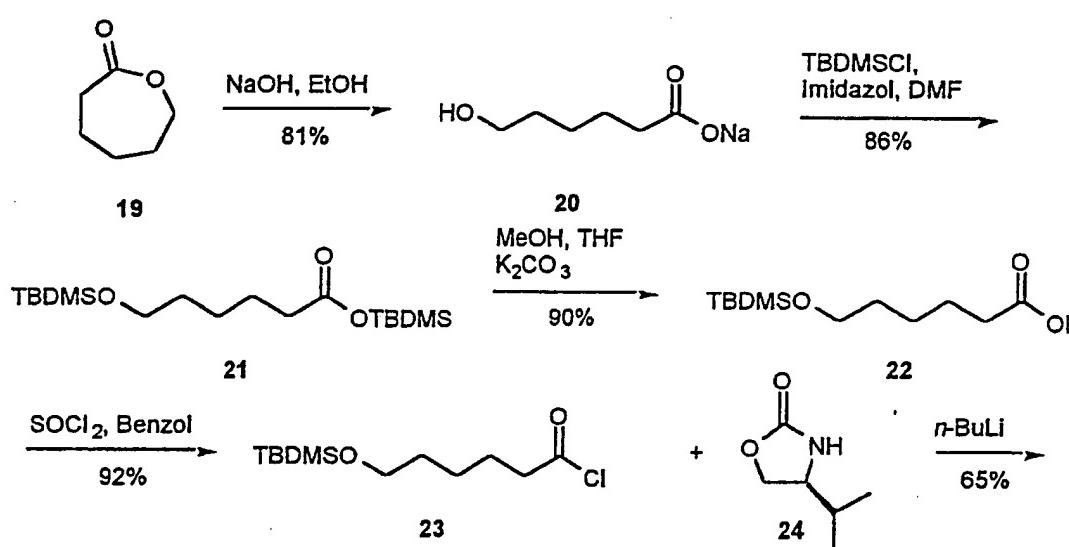
Synthese von Segment 4

15



20

25

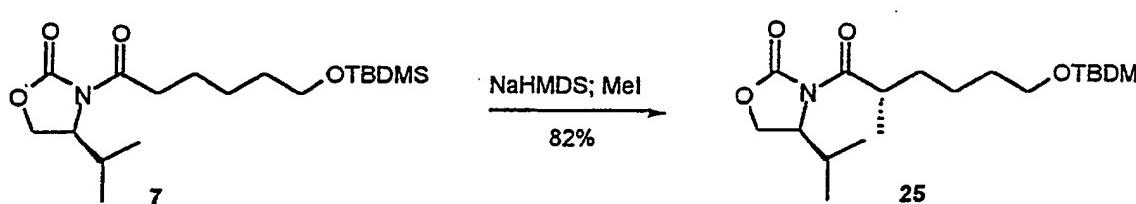


30

35

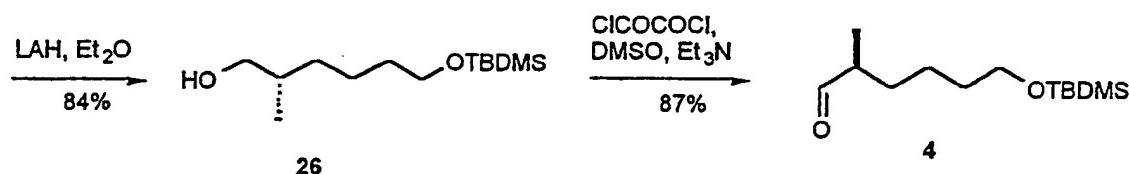
40

45



50

55



60

65

DE 196 45 361 A 1

Arbeitsvorschriften zur Darstellung von Segment 4

Das Natrium-6-hydroxyhexanoat 20 wird nach einer Vorschrift von Wulff, Krüger und Röhle Chem. Ber. 1971, 104, 1387–1399 [6] aus w-Caprolacton 19 hergestellt.

5 Darstellung von 6-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexansäuresilylester 21 [7]

Eine Mischung aus 2.00 g (12.97 mmol) des Salzes 20, 25 ml DMF, 5.87 g (38.93 mmol, 3 equiv) TBDMSCl und 5.3 g (77.85 mmol, 6 equiv) Imidazol wird 48 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird flashfiltriert und anschließend mit Pentan:DE = 4 : 1 säulen-chromatographisch gereinigt. Man erhält 3.99 g (11.1 mmol) der bissilylierten Verbindung 21, entsprechend einer Ausbeute von 85%.

Allgemeine Daten: C₁₈H₄₀O₃Si, FG = 360.69 g/mol

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 174.17 (s), 63.00 (t), 36.02 (t), 32.53 (t), 25.95 (q), 25.55 (q), 25.40 (t), 24.91 (t), 18.33 (s), 17.57 (s), -4.83 (q), -5.32 (q)

15 Darstellung von 6-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexansäure 22 nach D.R. Morton, J.L. Thompson, J. Org. Chem. 1978, 43, 2102–2106 [8]

Eine Lösung von 3.25 g (9.02 mmol) der bissilylierten Verbindung 21 in 130 ml Methanol und 44 ml THF wird mit einer Lösung von 4.4 g (31.8 mmol, 3.5 equiv) K₂CO₃ in 44 ml H₂O versetzt und 1 h bei RT gerührt. Danach wird das Volumen der Reaktionslösung im Vakuum auf ein Viertel reduziert. Man verdünnt mit 130 ml ges. NaCl-Lösung und stellt mit 1 M KHSO₄-Lösung auf pH 4–5 ein. Es wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhält 2.01 g (8.17 mmol) der Carbonsäure 22, entsprechend einer Ausbeute von 90%.

Allgemeine Daten: C₁₂H₂₆O₃Si, FG = 246.42 g/mol

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 180.09 (s), 62.90 (t), 34.05 (t), 32.37 (t), 25.93 (q), 25.31 (t), 24.46 (t), 18.32 (s), -5.33 (q)

Darstellung von 6-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexanoylchlorid 23, J. Tanaka, Bull Chem. Jpn. 1992, 65, 2851–2853 [9]

Eine Lösung von 0.5 g (2.03 mmol) Carbonsäure in 4 ml Benzol wird mit 362 mg (3.04 mmol, 1.5 equiv) SOCl₂ versetzt und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Man lässt abkühlen und destilliert das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Um das überschüssige SOCl₂ aus der Reaktionsmischung zu entfernen, wird der Rückstand wieder mit Benzol versetzt und erneut abdestilliert. Man erhält 494 mg (1.865 mmol, 92%) des Säurechlorids 23. Dieses Rohprodukt wird ohne Aufreinigung und Charakterisierung weiter umgesetzt.

30 Darstellung von 3-[6-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexanoyl]-4-isopropylloxazolidin-2-on 7, A. Gonzalez, Synth. Comm. 1991, 21, 1353–1360 [10]

Eine Lösung von 755 mg (5.845 mmol) (4S)-4-(1-Methylethyl)-2-oxazolidinon 24 in 8 ml THF wird auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit 4.0 ml (6.43 mmol, 1.1 equiv) einer n-BuLi-Lösung (1.6 M in Hexan) versetzt. Anschließend wird bei -78°C innerhalb von 2 Minuten eine Lösung von 1.703 g (6.43 mmol, 1.1 equiv) Säurechlorid 23 in 7 ml THF zugegeben. Man lässt auf RT erwärmen und versetzt mit 11 ml einer 1 M wäßrigen K₂CO₃-Lösung und lässt 15 Minuten röhren. Es wird mit CH₂Cl₂ extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird säulen-chromatographisch mit Pentan:DE = 1 : 1 gereinigt. Man erhält 1.352 g (3.78 mmol) der Verbindung 7, entsprechend einer Ausbeute von 65%.

Allgemeine Daten: C₁₈H₃₅NO₄Si, FG = 357.56 g/mol

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 173.22 (s), 154.02 (s), 63.26 (t), 62.94 (t), 58.32 (d), 35.47 (t), 32.52 (t), 28.32 (d), 25.92 (q), 25.36 (t), 24.18 (t), 18.29 (s), 17.92 (q), 14.61 (q), -5.34 (q)

50 Darstellung von 3-[6-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-methyl-hexanoyl]-4-isopropyl-oxazolidin-2-on 25, D.A. Evans, A.E. Weber J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 6757–6761 [11]

Es werden 1.231 ml (1.231 mmol, 1.1 equiv) einer 1 M Lösung von NaHMDS in THF auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit einer auf 0°C gekühlten Lösung von 400 mg (1.119 mmol) Oxazolidinon 7 in 3.5 ml THF versetzt. Man lässt 30 Minuten bei -78°C röhren, addiert 793 mg (5.593 mmol, 5 equiv) Mel gelöst in 2 ml THF und lässt für 4 h bei -78°C röhren. Anschließend wird mit ges. NH₄Cl-Lösung gequencht, mit Diethylether extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und eingeelegt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan:DE = 2 : 1 gereinigt, wobei das in geringem Maße entstandene unerwünschte Diastereomer leicht abgetrennt werden kann. Man erhält 328 mg (0.917 mmol) des methylierten Produkts 25, entsprechend einer Ausbeute von 82%.

Allgemeine Daten: C₁₉H₃₇NO₄Si, FG = 371.59 g/mol

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 177.13 (s), 153.60 (s), 63.13 (t), 62.95 (t), 58.38 (d), 37.63 (d), 32.83 (t), 32.78 (t), 28.37 (d), 25.92 (q), 23.50 (t), 18.29 (s), 17.89 (q), 17.76 (q), 14.63 (q), -5.33 (q)

65 Darstellung von 6-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-methyl-hexan-1-ol 26, D.A. Evans, A.E. Weber J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 6757–6761 [11]

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 168 mg (0.452 mmol) der Verbindung 25 in 3 ml Diethylether wird über einen

DE 196 45 361 A 1

Zeitraum von 40 Minuten mit Hilfe einer Dosierpumpe 452 µl (0.452 mmol, 1 equiv) einer 1 M Lösung von LAH in Diethylether zugegeben. Falls sich DC-chromatographisch noch Edukt nachweisen lässt, wird weitere LAH-Lösung zuge-
tropft bis die Umsetzung vollständig ist. Es wird gequencht durch die Zugabe von 17 µl Wasser, 17 µl 15%iger wäßriger NaOH-Lösung und 52 µl Wasser. Anschließend wird über grobes Kieselgel mit Diethylether flashfiltriert und säulen-
chromatographisch mit Pentan:DE = 1 : 1 gereinigt. Man erhält 94 mg (0.381 mmol) des Alkohols 26, entsprechend ei-
ner Ausbeute von 84%. 5

Allgemeine Daten: C₁₃H₃₀O₂Si, FG = 246.46 g/mol
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 68.25 (t), 63.12 (t), 35.72 (d), 33.03 (t), 32.84 (t), 25.94 (q), 23.13 (t), 18.34 (s), 16.51(q),
-5.29(q)

Darstellung von 6-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-methyl-hexanal 4, D.A. Evans, A.E. Weber J. Am. Chem. Soc. 1986,
108, 6757–6761 [11]

Eine Lösung aus 64 mg (0.505 mmol, 1.4 equiv) Oxalylchlorid in 2 ml CH₂Cl₂ wird auf -78°C gekühlt und 79 mg
(1.011 mmol, 12.8 equiv) DMSO addiert. Nach 5 Minuten wird eine Lösung aus 89 mg (0.361 mmol) des Alkohols 26 in
1 ml CH₂Cl₂ zugetropft. Man lässt 30 Minuten bei -78°C röhren und addiert dann 161 mg (1.589 mmol, 4.4 equiv) NEt₃.
Man ersetzt das -78°C-Kältebad durch ein -30°C-Bad und lässt eine weitere Stunde röhren. Anschließend wird mit
5.2 ml Pentan verdünnt, mit 3.4 ml einer 1 M wäßrigen NaHSO₄-Lösung und 3 mal mit je 3.4 ml Wasser gewaschen,
über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird mit Pentan:DE = 2 : 1 säulenchromatographisch gereinigt.
Man erhält 77 mg (0.315 mmol) des Aldehyds 4, entsprechend einer Ausbeute von 87%. 15

Allgemeine Daten: C₁₃H₂₈O₂Si, FG = 244.45 g/mol
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 205.24 (d), 62.81(t), 46.30 (d), 32.73 (t), 30.25 (t), 25.93 (q), 23.25 (t), 18.33 (s), 13.25
(q), -5.32(q)

Die Herstellung von 2-Methyl-6-heptenal 4a erfolgt aus der käuflichen 6-Heptensäure; es wird analog der Herstellung
von 23 das entsprechende Säurechlorid synthetisiert und dann über die beschriebenen Stufen 7 (Oxazolidinon), 25 (Me-
thylierung), 26 (Reduktion mit LAH) und 4 (Oxalylchlorid-Oxidation zum Aldehyd) das 2-Methyl-6-heptenal 4a erhal-
ten. 20

5

10

15

20

25

30

35

40

45

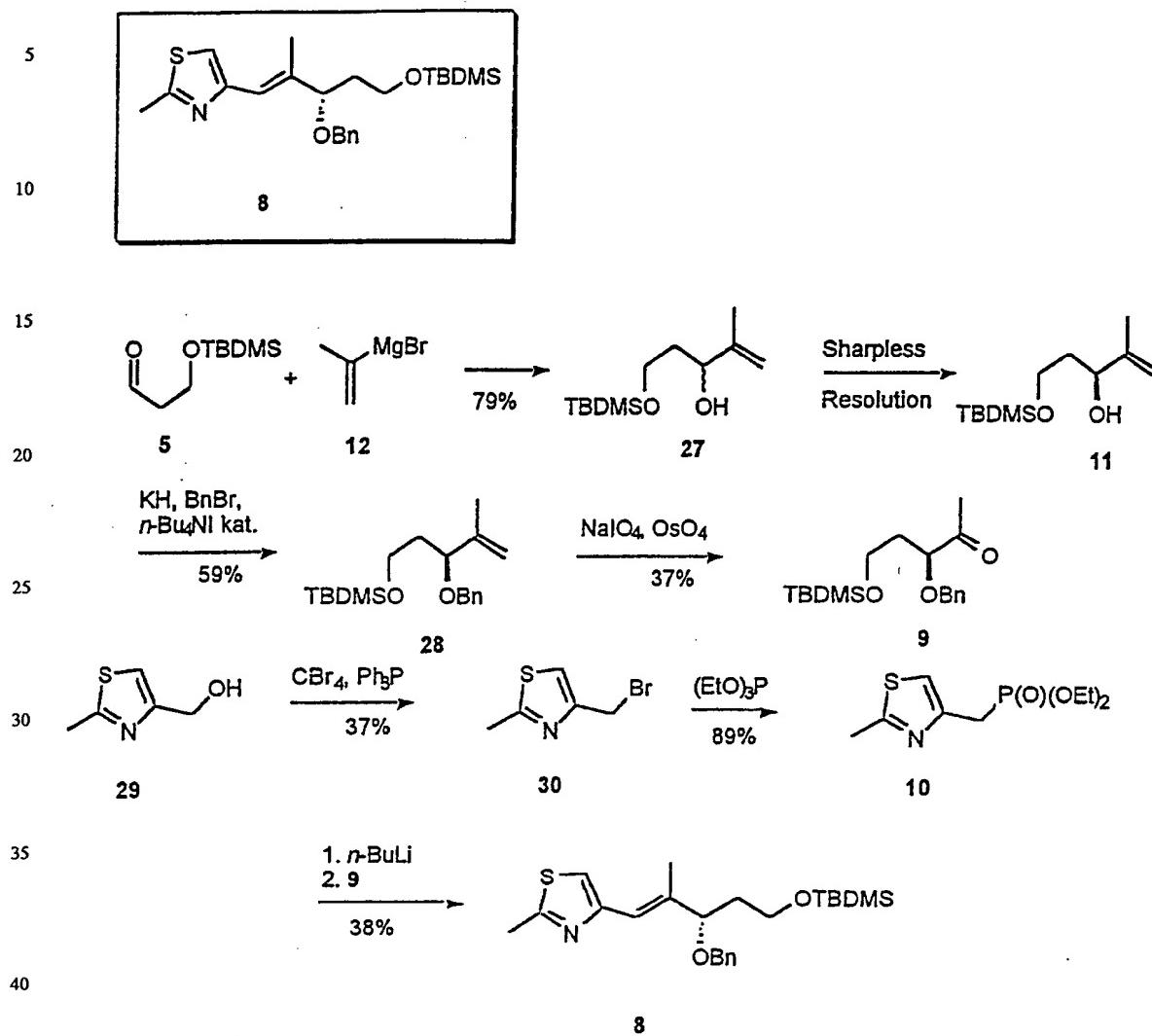
50

55

60

65

Synthese von Segment 8



Arbeitsvorschriften zur Synthese von Segment 8: 3-[(t-Butyldimethylsilyl)oxy]-propanal 5

Synthese durch Monosilylierung von 1,3-Propandiol und anschließende Swern-Oxidation des entstandenen 3-[(t-Butyldimethylsilyl)oxy]-1-propanols.

Allgemeine Daten: $C_9H_{20}O_2Si$; FG=188.36; CAS-Nr. [89922-82-7]

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): d=202.05 (d), 57.42 (t), 46.58 (t), 25.82 (q), 18.23 (s), -5.43(q)

1-[(t-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-hydroxy-4-methyl-4-penten-27

Zu 443 mg Mg-Drehspänen (18.2 mmol) und 1.5 ml abs. THF unter N_2 werden 0.2 ml 2-Brompropen gegeben, so daß die Reaktion anspringt. Es wird unter gelegentlicher Kühlung eine Lösung von 1.7 ml 2-Brompropen (insgesamt 22 mmol) in 6 ml abs. THF langsam zugetropft, bis alle Mg-Späne gelöst sind. Zu der noch warmen Mischung wird eine Lösung von 2.862 g 1(15.2 mmol) in 6 ml abs. THF getropft. Es wird 6 h bei RT gerührt. Danach gibt man 25 ml ges. NH_4Cl -Lsg. zu der Reaktionslösung und läßt 10 Min. röhren. Die Mischung wird in 30 ml ges. NH_4Cl -Lsg. gegossen und zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden je einmal mit ges. NH_4Cl -Lsg. und ges. $NaCl$ -Lsg. gewaschen. Man trocknet über $MgSO_4$, engt im Vakuum ein und reinigt flashchromatographisch (Ether:Penatan = 1 : 6). Man erhält 2.749 g 2 (11.9 mmol; 79% d. Th.) als farbloses Öl.

Allgemeine Daten: $C_{12}H_{26}O_2Si$; FG=230.43

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): d=147.10(s), 110.39(t), 75.21(d), 62.17 (t), 36.79 (t), 25.89 (q), 18.41(s), -5.49(q), -5.53(q)

65

(S)-1-[(t-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-hydroxy-4-methyl-4-penten-11

Man löst 600 mg 2 (2.60 mmol) und 91.5 mg (-)-Diisopropyltartrat (0.391 mmol) unter N_2 in 10.4 ml abs. CH_2Cl_2

DE 196 45 361 A 1

und versetzt mit 180 mg gepulvertem, frisch aktiviertem Molsieb 4 A. Als interner Standard für die GC werden 100 ml n-Decan dazugegeben. Man kühlt auf -20°C ab und gibt unter Röhren 74 mg Titan(IV)-isopropylat (0.260 mmol) dazu. Nach 30 Min. wird ein aliquoter Teil von etwa 4 Tropfen entnommen und bei 0°C mit einer Mischung von je etwa 0.15 ml Ether und Eisen(II)-sulfat-Zitronensäure-Lösung (s. unten) aufgearbeitet. Die org. Phase dient als t_0 -Probe für die GC. Man gibt 610 ml einer ca. 3 M-Lösung von t-Butylhydroperoxid in Isooctan (1.82 mmol) dazu. Die Reaktionsmischung wird im Kühlschrank bei -22°C aufbewahrt. Ein- bis zweimal täglich werden Proben entnommen und wie oben aufgearbeitet. Die jeweilige Konzentration von 11 wird gaschromatographisch bestimmt.

Nach 118 h wird die Reaktion bei etwa 50%-iger Umsetzung von 27 abgebrochen.

Bei -20°C wird eine frisch angesetzte, auf 0°C gekühlte Lösung von 3.3 g Eisen(II)-sulfat-heptahydrat und 1.1 g Zitronensäuremonohydrat in 10 ml dest. Wasser dazugegeben. Nach 20 Min. kräftigem Rühren ohne weitere Kühlung wird die Mischung dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die ges. org. Phasen werden auf ca. 10 ml eingeengt und bei 0°C 30 Min. lang mit 3 ml NaOH-Lsg. (30% in ges. NaCl-Lsg.) gerührt. Es wird wiederum dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert, und die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeengt. Flashchromatographische Reinigung (Ether:Petan = 1 : 6) liefert 274 mg 11 (1.19 mmol; 46% des Eduktes) als farbloses Öl.

Allgemeine Daten: $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$; FG=230.43

($c=1$, CHCl_3), $[\alpha]_D = -4.6^\circ$; ee = 90% (berechnet durch Integration der olefinischen $^1\text{H-NMR}$ -Signale sowie des $^1\text{H-NMR}$ -Signals der C-4-Methylprotonen der diastereomeren Reaktionsprodukte von 11 mit S(+)-a-Methoxy-a-trifluormethylphenylessigsäurechlorid, S(+)-MTPA-Cl).

Die absolute Konfiguration des überwiegenden Enantiomers wurde nach der Methode von MOSHER durch Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Reaktionsprodukte von 11 mit S(+)-MTPA-Cl bzw. R(-)-MTPA-Cl bestimmt.

(S)-3-Benzylxyloxy-1-[(t-butyldimethylsilyl)oxy]-4-methyl-4-penten 28

70 mg einer Suspension von 35% Kaliumhydrid in Mineralöl (0.609 mmol) werden unter N_2 mit 0.5 ml abs. THF versetzt und auf 0°C gekühlt. Man gibt 1.5 ml Benzylbromid (12.6 mmol) dazu. Unter Röhren wird eine Lösung von 117 mg 11 (0.508 mmol) und 3 mg Tetra-n-butylammoniumiodid (8 mmol) in 1 ml abs. THF dazugetropft. Nach 15 Min. lässt man auf RT erwärmen. Es wird 19 h gerührt, danach werden 8 ml ges. NH_4Cl -Lsg. eingespritzt. Die Mischung wird zweimal mit Ether extrahiert, die vereinigten org. Phasen werden zweimal mit ges. NaCl-Lsg. und einmal mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer wird der Hauptteil des noch vorhandenen Benzylbromides bei RT im Hochvakuum abgezogen. Flashchromatographische Reinigung (Ether:Petrolether = 1 : 100) liefert 96 mg 28 (0.299 mmol; 59% d.Th.) als farbloses Öl.

Allgemeine Daten: $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$, FG=320.54

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): d=144.70 (s), 138.87 (s), 128.33 (d), 127.78 (d), 127.40 (d), 113.54 (t), 80.03 (d), 70.07 (t), 59.71 (t), 37.18 (t), 25.97 (q), 18.30 (s), 16.75 (q), -5.28 (q), -5.31 (q)

(S)-3-Benzylxyloxy-5-[(t-butyldimethylsilyl)oxy]-2-pentanon 9

Zu einer Mischung aus 1.5 ml THF und 1.5 ml Wasser werden 38 mg 28 (118 mmol) gegeben. 48 mg einer Lsg. von 2.5% OsO_4 in t-Butanol (4.7 mmol) werden mit 0.5 ml THF gemischt und dazugetropft. Es wird 5 Min. gerührt; dann werden 127 mg NaIO_4 (590 mmol) dazugegeben. Nach 12 h kräftigem Rühren bei RT wird die Reaktionsmischung in 20 ml Ether gegossen und mit 5 ml Wasser verdünnt. Man extrahiert zweimal mit Ether, trocknet die vereinigten org. Phasen über MgSO_4 und engt ein. Flashchromatographische Reinigung (Ether:Petan = 1 : 4) liefert 14 mg 5 (43.4 mmol; 37% d.Th.) als graubraunes Öl.

Allgemeine Daten: $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$; FG=322.53

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): d=211.00 (s), 137.67 (s), 128.51 (d), 127.94 (d), 127.90 (d), 82.00 (d), 72.59 (t), 58.68 (t), 35.23 (t), 25.94 (q), 25.68 (q), 18.30 (s), -5.38 (q), -5.43 (q)

4-Hydroxymethyl-2-methylthiazol 29

Die Verbindung 29 wird durch Ringschluß von L-Cystein-methylester-hydrochlorid mit Acetaldehyd, anschließender Dehydrierung über MnO_2 und Reduktion der Methylestergruppe durch LAH hergestellt.

Allgemeine Daten: $\text{C}_5\text{H}_7\text{NOS}$; FG=129.19; CAS-Nr. [76632-23-0]

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): d=167 (s), 156.0 (s), 114.4 (d), 60.5 (t), 19.0 (q)

4-Brommethyl-2-methylthiazol 30

Man löst 60 mg 29 (0.464 mmol) in 1 ml abs. Ether und gibt unter Röhren 47 mg Triphenylphosphin (0.511 mmol) und 169 mg Tetrabrommethan (0.511 mmol) dazu. Nach 16 h Röhren (RT) wird der Niederschlag abfiltriert und mit Ether gewaschen. Das Filtrat wird eingeengt und flashchromatographisch gereinigt (Ether:Petan = 1 : 5). Man erhält 33 mg 30 (0.172 mmol; 37% d.Th.) als helles bräunliches Öl.

Allgemeine Daten: $\text{C}_5\text{H}_6\text{BrNS}$; FG=192.08

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): d=166.91 (s), 151.63 (s), 117.25 (d), 27.11 (t), 19.25 (q)

Verbindung 10

150 mg 1 (0.78 mmol) und 300 ml Triethylphosphit (1.75 mmol) werden 1.5 h lang auf 160°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das überschüssige Triethylphosphit im Vakuum abdestilliert. Flashchromatographische Reinigung (Ether/Methanol = 19 : 1) liefert 173 mg 2 (89% d. Th.) als schwach gelbliches Öl.

DE 196 45 361 A 1

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 165.44(s), 145.96 (ds, ²J(C,P)=8.2 Hz), 115.67 (dd, ³J(C,P)=7.4 Hz), 62.19 (dt, 2 C, ²J(C,P)=6.4 Hz), 29.35 (dt, ¹J(C,P)=141 Hz), 19.05 (q), 16.35 (dq, 2 C, ³J(C,P)=6.0 Hz)
 (Anmerkung: Bei den zweifachen Angaben zur Signalmultiplizität bezieht sich das führende Zeichen auf die im Spektrum sichtbare durch C,P-Kopplung verursachte Multiplizität und das folgende Zeichen auf die durch C,H-Kopplung verursachte, im Standardspektrum unsichtbare Multiplizität.)

Verbindung 8

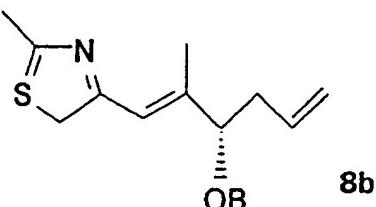
Unter N₂ werden 33 mg 2 (132 mmol) in 2 ml abs. THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Man tropft 78 ml n-BuLi-Lsg. (15% in Hexan; 125 mmol) dazu und lässt 45 Min. röhren. Anschließend wird bei -78°C eine Lösung von 35 mg Methylketon 9 (109 mmol) in 1 ml abs. THF dazugegeben. Nach langsamem Erwärmen auf RT lässt man noch 40 h röhren und gibt dann 10 ml ges. NH₄Cl-Lsg. zu der Reaktionsmischung. Es wird dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden zweimal mit wenig Wasser und einmal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Flashchromatographische Reinigung (Pantan/Dichlormethan = 1 : 1, dann 1 : 2) liefert 17 mg 4 (38% d. Th.) als farbloses Öl.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 164.4 (s), 152.90 (s), 139.74 (s), 138.84 (s), 128.33 (d, 2 C), 127.77 (d, 2 C), 127.41(d), 121.33(d), 115.67 (d), 82.00(d), 70.30 (t), 59.69 (t), 37.58 (t), 25.98 (q, 3 C), 19.26 (q), 18.30 (s), 13.44 (q), -5.25(q), -5.31 (q)

Die Darstellung von 8b

20

25

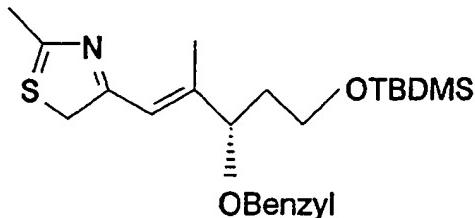


30

erfolgt aus

35

40



45

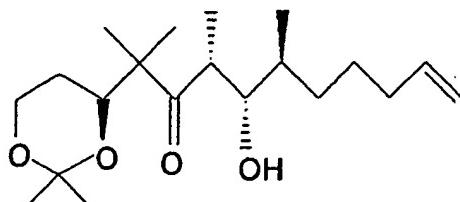
wobei der TBDMS-Ether mit Fluorid gespalten wird, der primäre Alkohol mittels Dess.-Martin-Oxidatin (Perjodat) in den Aldehyd und dieser mit dem Methylen-Wittig-Reagenz (Ph₃=CH₂) in die Verbindung 8b überführt wird. Die Schutzgruppe Benzyl ist beliebig gegen andere gängige Hydroxyl-Schutzgruppen austauschbar.

Darstellung von (4S,6S)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6 trimethyl-undecan-3-on 91

50 Zu einer Lösung von 23 mg Diisopropylamin (0.227 mmol, 1 eq.) in 1 ml THF werden bei 0°C 142 µl (0.227 mmol, 1 eq.) einer 1.6 M Lösung von n-BuLi in Hexan zugetropft und 30 Minuten bei 0°C gerührt, bevor dann auf -78°C heruntergekühlt wird. Nun werden 49 mg (0.227 mmol, 1 eq.) (S)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl-2-methyl-pentan-3-on 3 (siehe Stammanmeldung), gelöst in 1 ml THF langsam zugetropft. Die Lösung wird 35 Minuten bei -78°C gerührt. Anschließend werden 55 mg (0.224 mmol, 0.99 eq.) 2-Methyl-heptanal 4a zugetropft und 1 h bei -78°C gerührt. Die Reaktionslösung wird durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung gequenstzt und auf RT erwärmt. Die wäßrige Phase wird mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan:Diethylether = 2 : 1 gereinigt. Man erhält 55 mg (0.107 mmol, 52%) des Aldolprodukts als farbloses Öl.

60

65

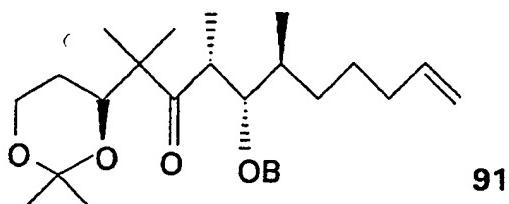


90

5

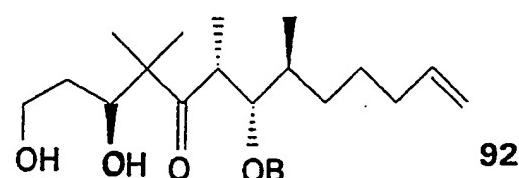
10

Gemäß konventioneller Methoden wird der Benzyl- oder TBDMS-Ether 91 hergestellt, es können hier auch andere Hydroxylschutzgruppen, wie bereits für B offenbart, verwendet werden.



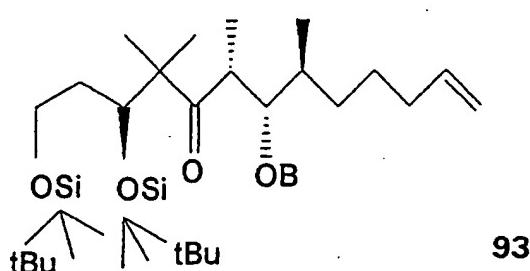
15

20



25

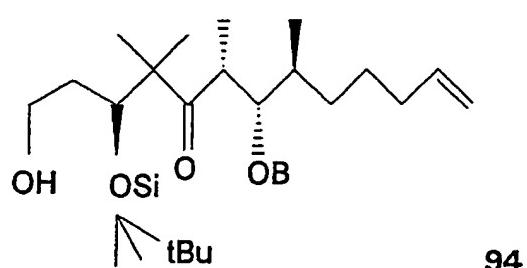
30



40

45

50

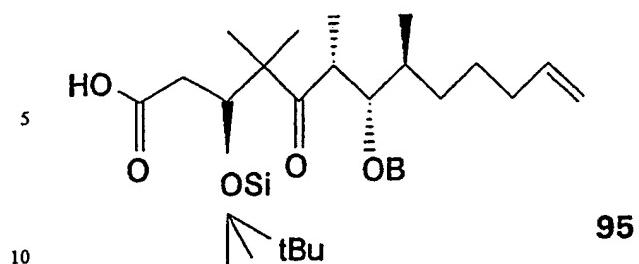


55

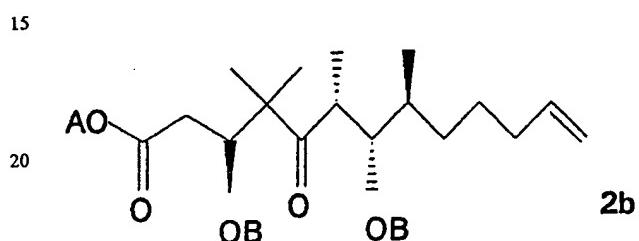
60

65

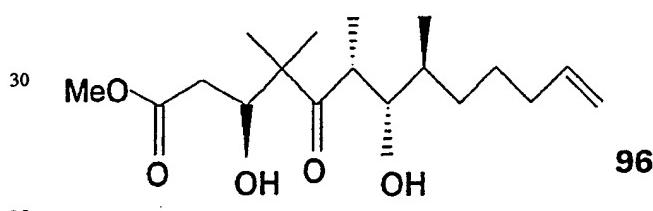
Durch Oxidation, z. B. Pyridiniumdichromat wird die Carbonsäure 95 erhalten



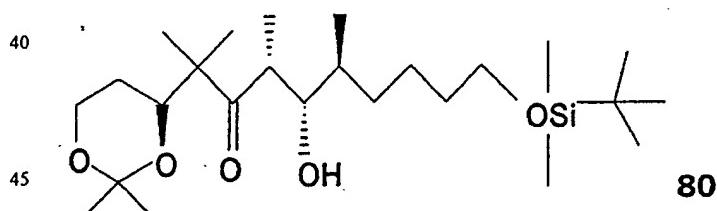
Die Veresterung zu Verbindungen der allgemeinen Formel 2b erfolgt hier beispielsweise mit DMAP/DCCl₄ (Angew. Chem. 90, (1978), S. 556).



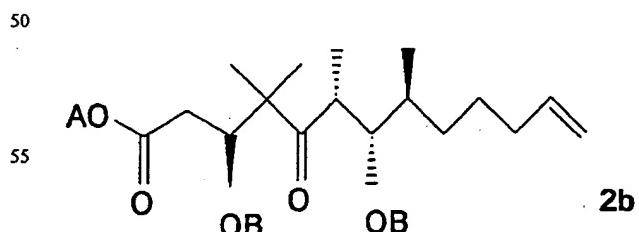
25 Für die Synthese ist besonders der Methylester 96 geeignet,



In analoger Weise lassen sich aus 80



wie bereits in der Stammanmeldung offenbart, die Verbindungen der allgemeinen Formel 2a



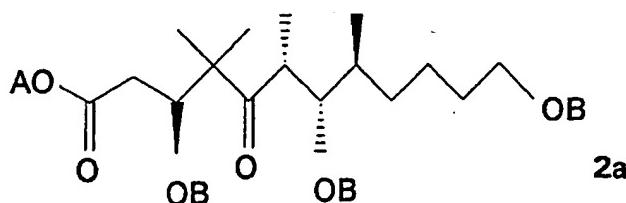
60 berstellen.

Die Erfindung betrifft auch Stereoisomere der Verbindungen gemäß Ansprüche 1–6, wie diese üblicherweise innerhalb der Synthese anfallen. Die Erfindung beinhaltet auch Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß Ansprüche 1–6.

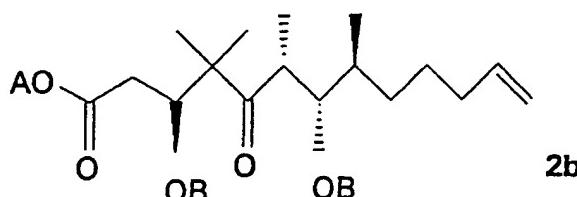
65

Patentansprüche

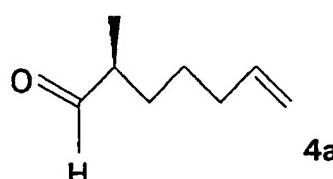
1. Verbindungen der allgemeinen Formel 2a



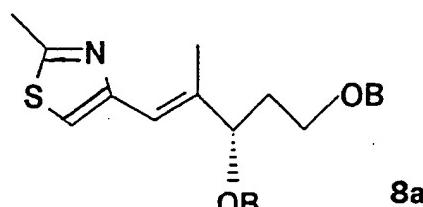
worin
 A = Wasserstoff oder eine niedrige Alkylgruppe (C_1-C_4) und
 B = Wasserstoff, Benzyl-, Tetrahydropyranyl- oder eine Silylschutzgruppe bedeuten.
 2. Verbindungen der allgemeinen Formel 2b



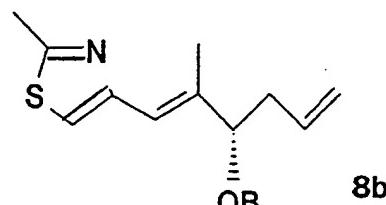
worin
 A = Wasserstoff oder eine niedrige Alkylgruppe (C_1-C_4) und
 B = Wasserstoff, Benzyl-, Tetrahydropyranyl- oder eine Silylschutzgruppe bedeuten.
 3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Bedeutung von B im Molekül unterschiedlich sein kann.
 4. 2-Methyl-6-heptenal 4a



5. Verbindungen der allgemeinen Formel 8a



worin
 B = Wasserstoff, Benzyl-, Tetrahydropyranyl- oder eine Silylschutzgruppe bedeutet und die Bedeutung von B im Molekül unterschiedlich sein kann.
 6. Verbindungen der allgemeinen Formel 8b



worin

DE 196 45 361 A 1

B = Wasserstoff, Benzyl-, Tetrahydropyanyl- oder eine Silylschutzgruppe bedeutet und die Bedeutung von B im Molekül unterschiedlich sein kann.

7. Stereoisomere der Verbindungen gemäß Ansprüche 1–6.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.